

Е.В. Михалев¹, А.В. Дмитриева¹, Е.В. Лошкова¹, Ю.С. Рафикина¹, Т.В. Саприна¹,
Е.И. Кондратьева^{1,2}, Г.Н. Янкина¹, В.А. Желев¹, Т.С. Кривоногова¹,
С.П. Ермоленко¹, Е.В. Голикова¹

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ



Цель исследования: оценить отдельные показатели нутритивного статуса у недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении для обоснования использования дополнительных объективных критериев прогнозирования постнатальной белково-энергетической недостаточности. **Материалы и методы исследования:** в исследование были включены 102 недоношенных новорожденных: 1-я группа – 32 ребенка с дефицитом МТ по отношению к длине менее 10%, 2-я группа – 45 детей с дефицитом МТ по отношению к длине более 10%, а также 25 условно здоровых недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 35–36 нед. **Результаты:** показано, что в возрасте 1 месяц дефицит МТ менее 10% в 2 раза чаще наблюдался среди пациентов 1-й группы, дефицит МТ более 20% чаще реализовали дети 2-й группы. Среди недоношенных детей с ОНМТ при рождении, имеющих дефицит МТ по отношению к длине, достоверно чаще реализуются такие заболевания, как среднетяжелые формы анемии недоношенных, остеопения недоношенных, пороговая стадия ретинопатии (РН). Было показано увеличение частоты развития среднетяжелой анемии (13% против 3%, $p < 0,05$), метаболической болезни костной ткани (60% против 31%, $p < 0,01$) в группе недоношенных детей с дисгармоничным физическим развитием при рождении, пороговая РН (31% против 11%, $p < 0,01$) и транзиторный гипотиреоз (25% против 9%, $p < 0,01$) чаще регистрировались у недоношенных детей 1-й группы. Более половины детей (60%) в раннем и 63% новорожденных в конце неонатального периода имели высокий индекс катаболизма белка (ИКБ). Катаболический профиль ИКБ реже имели дети на смешанном (22%, $p < 0,01$) и искусственном (30%, $p < 0,05$) вскармливании по сравнению с пациентами, получающими обогащенное грудное молоко (48%). **Заключение:** в проведенном исследовании показатели, отражающие характер белково-метаболизма (преальбумин, трансферрин, α_1 -антитрипсин), оказались неинформативными. Показана целесообразность определения ИКБ в неонатальном периоде с целью адекватной оценки и коррекции нутритивного статуса, а также прогнозирования краткосрочных и отдаленных последствий недоношенности.

Ключевые слова: недоношенные дети с очень низкой массой тела при рождении, преальбумин, трансферрин, α_1 -антитрипсин, индекс катаболизма белка, нутритивный статус.

Цит.: Е.В. Михалев, А.В. Дмитриева, Е.В. Лошкова, Ю.С. Рафикина, Т.В. Саприна, Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, В.А. Желев, Т.С. Кривоногова, С.П. Ермоленко, Е.В. Голикова. Особенности нутритивного статуса детей, рожденных с очень низкой массой тела. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 13–21.

Контактная информация:

Лошкова Елена Владимировна – к.м.н., асс. каф.
госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО
«Сибирский государственный медицинский
университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск,
Московский тракт, 2
Тел.: (923) 408-19-05, E-mail: loshkova@rambler.ru
Статья поступила 17.10.17,
принята к печати 21.12.17.

Contact Information:

Loshkova Elena Vladimirovna – Ph.D., assistant
of Hospital Pediatrics Department,
Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk,
Moskovskiy trakt, 2
Tel.: (923) 408-19-05, E-mail: loshkova@rambler.ru
Received on Oct. 17, 2017,
submitted for publication on Dec. 21, 2017.

PECULIARITIES OF NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN BORN WITH VERY LOW BODY WEIGHT

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Objective of the research – to evaluate individual nutritional status indicators in preterm infants with very low body weight (VLBW) at birth to substantiate the use of additional objective criteria for predicting postnatal protein-energy deficiency. **Materials and methods:** the study included 102 preterm infants: 1st group – 32 children with BW deficit in relation to the length of less than 10%, 2nd group – 45 children with BW deficit in relation to the length of more than 10%, and 25 relatively healthy preterm infants with a gestational age of 35–36 weeks. **Results:** the study showed that at 1 month age BW deficit was 2 times more often among patients of the 1st group, BW deficit more than 20% was more often in children of the 2nd group. Preterm infants with VLBW at birth who have BW deficit relative to length significantly more often have such diseases as moderate forms of anemia of prematurity, osteopenia of prematurity, threshold stage of retinopathy (RP). The group of premature infants with a disharmonious physical development at birth had an increase in the incidence of moderate anemia (13% vs 3%, $p<0,05$), metabolic bone disease (60% vs 31%, $p<0,01$), threshold RP (31% vs. 11%, $p<0,01$) and transient hypothyroidism (25% vs 9%, $p<0,01$) were more common in preterm infants of the 1st group. More than half of the children (60%) in the early and 63% of the newborns at the end of the neonatal period had a high protein catabolism index (PCI). The PCI catabolic profile was less common in children with mixed (22%, $p<0,01$) and artificial (30%, $p<0,05$) feeding compared to patients receiving enriched breast milk (48%). **Conclusion:** in the study, the indicators reflecting the nature of protein metabolism (prealbumin, transferrin, α_1 -antitrypsin) were uninformative. The study confirmed the expediency of PCI determining in the neonatal period for adequate assessment and correction of nutritional status, as well as predicting the short-term and long-term consequences of prematurity.

Keywords: preterm infants with very low birth weight, prealbumin, transferrin, α_1 -antitrypsin, protein catabolism index, nutritional status.

Quote: E.V. Mikhalev, A.V. Dmitrieva, E.V. Loskova, Y.S. Rafikova, T.V. Saprina, E.I. Kondratyeva, G.N. Yankina, V.A. Zhelev, T.S. Krivonogova, S.P. Ermolenko, E.V. Golikova. Peculiarities of nutritional status of children born with very low body weight. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 13–21.

Современные научно-практические достижения в области перинатальных технологий и активная пренатальная тактика позволили повысить уровень выживаемости и расширить горизонты выхаживания недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении [1–4]. Адекватное обеспечение крайне незрелых детей всем комплексом необходимых макро- и микронутриентов является не просто питанием, а неотъемлемой частью профилактики и терапии их заболеваний [5–7]. Однако оценка нутритивного статуса у новорожденных, получающих лечение в ОРИТ и отделениях второго этапа выхаживания, чаще всего ограничивается обнаружением колебаний в увеличении веса, определением калорийности питания с расчетом фактического потребления белка [7, 8]. Несмотря на внедрение протоколов по энтеральному и парентеральному питанию недоношенных, которое произошло несколько лет назад, на сегодняшний день сохраняются проблемы

коррекции нутритивного статуса как на этапе стационара, так и после выписки [9–11]. Как в РФ, так и за рубежом сохраняется высокой распространенность дефицитных состояний, в частности, анемии, метаболической болезни костей (остеопении недоношенных – ОП), транзиторной гипофункции щитовидной железы, белково-энергетической недостаточности (БЭН), ретинопатии (РН), формирование которых напрямую связано с нутритивным статусом недоношенного ребенка [12–15]. Кроме того, популяция недоношенных детей подвержена высокой частоте реализации метаболического синдрома (инсулинорезистентность, избыточная масса тела, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа), который стартует уже в младшем возрасте, и характер питания влияет на формирование клинко-метаболических фенотипов недоношенного ребенка [16, 17]. Следовательно, помимо используемых в настоящее время подходов к назначению энтерального питания, долж-

на проводиться детальная оценка нутритивного статуса с учетом влияния антенатальных факторов (состояние здоровья родственников I степени родства, продолжительность беременности, адекватность внутриутробного развития и др.), особенностей течения раннего и позднего неонатального периодов, а также влияния ряда диетических, антропометрических, биохимических и клинических параметров, сопутствующих заболеваний и поиск оптимальных интегральных показателей оценки нутритивного статуса.

Цель исследования – оценить отдельные показатели нутритивного статуса у недоношенных детей с ОНМТ при рождении для обоснования использования дополнительных объективных критериев прогнозирования постнатальной БЭН.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 102 недоношенных новорожденных (2012–2015 гг., клиническая база – ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», главный врач д.м.н., проф. И.Д. Евтушенко). Распределение недоношенных детей с ОНМТ при рождении по группам наблюдения было проведено в зависимости от оценки соответствия массы тела (МТ) к длине тела по Г.М. Дементьевой (1981) [18]. В 1-ю группу вошли 32 недоношенных ребенка с ОНМТ при рождении (из них с гестационным возрастом (ГВ) 30–32 нед – 14, с ГВ 27–30 нед – 18) с дефицитом МТ по отношению к длине менее 10%. 2-ю группу составили 45 недоношенных детей с ОНМТ при рождении (из них с ГВ 30–32 нед – 22, с ГВ 27–30 нед – 23) с дефицитом МТ по отношению к длине более 10% (из них дефицит МТ 10–20% имели 19, 20–30% – 21, более 30% – 5). Контрольную группу сформировали 25 условно здоровых недоношенных новорожденных с ГВ 35–36 нед.

Критериями для включения детей в обследуемые группы являлись: МТ при рождении менее 1500 г; отсутствие генетической патологии; отсутствие пороков развития, отсутствие гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП); отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях крови; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия законных представителей ребенка. Критерии исключения: МТ более 1500 г при рождении, клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период, отсутствие информированного согласия родителей.

Энтеральная поддержка проведена в соответствии с принятыми стандартами и протоколами вскармливания недоношенных детей [9–11]. Для оценки антропометрических показателей

использована шкала T.R. Fenton [19]. В 1-й группе все 30 детей соответствовали ГВ. Во 2-й группе 40 пациентов из 45 (89%) соответствовали ГВ и 5 (11%) детей имели МТ ниже 10-го центиля при нормальной длине тела. Оценку клинико-лабораторных показателей недоношенных новорожденных осуществляли в соответствии с протоколами обследования: 1-я точка соответствовала 1-м суткам, 2-я точка – 5-м суткам после рождения, 3-я точка – 14-м суткам, 4-я точка – 28-м суткам жизни (постконцептуальный возраст – ПКВ – 31–36 нед). Использован стандартный дизайн исследования: простое, сравнительно-контролируемое, когортное, проспективное исследование. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ (протокол № 3133 от 22.10.2012).

В работе были использованы клинико-анамнестические методы; обследование наблюдаемых новорожденных детей проводили в несколько этапов. На I этапе проводили сбор и оценку биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, сбор данных об истории течения беременности и родов. Оценивали общее состояние ребенка при рождении, ГВ, пол, антропометрические показатели, оценку по шкале Апгар и необходимый объем реанимационных мероприятий. За время госпитализации ребенок осматривался неврологом, с динамикой оценки неврологического статуса в определенные сроки ПКВ по А.Б. Пальчику. Офтальмологический осмотр проводили с помощью аппарата «Ret Cam Shutl» (США) в 30 нед ПКВ для детей 27–30 нед гестации, в 33 нед ПКВ для детей 30–32 нед гестации. Частота осмотров 1 раз в 2 недели, при развитии РН – 1 раз в 7 дней. Оценку физического развития (ФР) (МТ и рост), соматического здоровья проводили по общепринятым методикам и психомоторного развития по шкале КАТ/КЛАМС – Clinical Adaptive Test (CAT) Clinical linguistic and auditory milestone scale (CLAMS) and Gross Motor (GM) проводили недоношенным детям в возрасте 1 мес и 6 мес.

Использованы гематологические и биохимические методы исследования: общий анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин и его фракции, трансаминазы, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, СРБ (С-реактивный белок) на гематологическом анализаторе «SYSMEX XS-1000i» (Япония). С целью исключения внутриутробного инфицирования проводили иммуноферментное исследование крови, при необходимости ПЦР крови, обследование на TORCH инфекции.

Дополнительно проводили определение в сыворотке крови из периферической вены концентрации преальбумина, трансферрина и α_1 -антитрипсина на аппарате «Cobas c 311/501» (Швейцария) методом твердофазного ИФА наборами фирмы «Roche Diagnostics» (Германия) на 5-е и 28-е сутки жизни.

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро–

Характер энтерального питания и динамика показателей ФР недоношенных детей с ОНМТ

Показатели	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=45)	Уровень значимости
ОГМ, абс. (%)	10 (31,2)	16 (35,5)	p>0,05
ГМ+СМ, абс. (%)	11 (34,3)	12 (26,6)	p>0,05
СМ, абс. (%)	11 (34,3)	17 (37,7)	p>0,05
ФР недоношенных детей с ОНМТ в возрасте 1 мес с учетом отношения МТ к длине по Г.М. Деметьевой [18]			
Дефицит МТ <10%	13 (41%)	10 (22%)	p<0,05 (5,73)
Дефицит МТ >10%	19 (59%)	35 (78%)	p>0,05
Дефицит МТ 10–20%	15 (79%)	21 (60%)	p>0,05
Дефицит МТ >20%	4 (12,5%)	13 (28,8%)	p<0,05 (6,4)
Оценка показателей ФР по Т.Р. Fenton [19]			
SGA на 5-е сутки жизни	1 (3)	5 (11)	p<0,05 (4,571)
SGA на 28-е сутки жизни	11 (34,3)	17 (37,8)	p>0,05

Здесь и в табл. 2: в скобках указано значение критерия χ^2 Мак-Немара для приведенного уровня значимости p.

Уилка. Проводили описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения среднего (δ) для нормально распределенных данных, а также расчет медианы (Me), интерквартильного размах в виде 25-го и 75-го перцентилей (Q1–Q3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по U-критерию Манна–Уитни для ненормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Над качественными данными проводили частотный анализ, для оценки достоверности различий применяли критерий Хи-квадрат Пирсона, с поправкой Ййтса, если плечо выборки было меньше 5 – точный критерий Фишера. Для анализа зависимых данных применяли Хи-квадрат Мак-Немара. Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия χ^2 с коррекцией непрерывности по Ййтсу. При анализе повторных измерений количественных признаков использовали критерии Мак-Немара и Фридмана. Анализ зависимости признаков проводили с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы проведена клинико-анамнестическая характеристика изучаемой выборки недоношенных новорожденных. Клиническая характеристика недоношенных новорожденных с ОНМТ при рождении имела следующие особенности: состояние всех новорожденных детей в раннем неонатальном периоде расценивалось как тяжелое, что было обусловлено дыхательной недостаточностью (ДН), морфофункциональной незрелостью за счет недоношенности, ГВ между группами не отличался (в 1-й группе составил 29,1 нед (27–32), во 2-й группе – 29,7 нед (27–32) нед, p>0,05), МТ при рождении (в 1-й группе 1250 г (1000–1490), во 2-й группе 1230 г (1000–1500), p>0,05) и окруж-

ность головы (в 1-й группе 26,7 см (23–30), во 2-й группе 27,3 см (23–30), p>0,05) были сопоставимы. Длина тела при рождении была больше во 2-й группе детей (40,9 см (38–46) против 36,4 см (34–37), p<0,01). Таким образом, дети 2-й группы имели дисгармоничное физическое развитие (ФР) за счет увеличения средней длины тела при рождении по сравнению с детьми 1-й группы (p<0,01).

С рождения все пациенты получали лечение согласно стандартам выхаживания недоношенных детей [1–3]. Оценка по шкале Апгар была сопоставима между группами (p>0,05). Частота курсорфтерапии не отличалась в исследуемых группах (в 1-й группе 16 детей (50%) против 25 пациентов (55,5%) 2-й группы, p>0,05). Респираторная поддержка проводилась всем детям. В зависимости от степени ДН проводилась ИВЛ (в 1-й группе 1,6 сут (0–11) против 2,8 сут (0–19) во 2-й группе, p>0,05) или СРАР (в 1-й группе 4,1 сут (1–12) против 3,6 сут (0–19) во 2-й группе, p>0,05). Продолжительность лечения в ОРИТ была сопоставима (в 1-й группе составила 10,9 сут (5–21) против 10,2 сут (3–34) во 2-й группе, p>0,05).

Все дети с первых часов жизни получали парентеральное питание, пациенты 2-й группы нуждались в более длительном проведении парентерального питания (14,2 сут (4–27) против 9,7 сут (7–12), p<0,05). Энтеральное питание проводилось согласно принятому протоколу по энтеральному вскармливанию недоношенных детей [9]. Выбор энтерального субстрата зависел от отсутствия противопоказаний к грудному вскармливанию у матери и ее уровня лактации (табл. 1). Вид используемого энтерального субстрата не отличался в 1-й и 2-й группах, обогащенное грудное молоко (ОГМ) получали 31 и 35% пациентов соответственно, на смешанном вскармливании (грудное молоко и специализированная молочная смесь (80 ккал/100 мл) для недоношенных детей (ГМ+СМ)) находились 34 и 27% больных, 34 и 38% детей получали специализированную молочную смесь (80 ккал/100 мл) для недоношенных детей (СМ). Средние сроки

начала трофического питания не отличались между группами (в 1-й группе 2,2 сут (1–6) против 3 сут (3–22) во 2-й группе, $p > 0,05$), однако во 2-й группе сроки начала питания варьировали в широких пределах от 3 до 22 сут жизни, что свидетельствовало о склонности этих детей к нарушению толерантности в питании.

По результатам оценки ФР недоношенных детей с ОНМТ в возрасте 1 мес с учетом отношения МТ к длине по Г.М. Дементьевой [18] дефицит МТ $< 10\%$ в 2 раза чаще наблюдался среди пациентов 1-й группы (41% против 22%, $p < 0,05$), дефицит МТ более 20%, соответствующий постнатальной БЭН II степени, чаще реализовали дети 2-й группы (37% против 21%, $p < 0,05$) с дисгармоничным ФР на момент рождения (табл. 1). При оценке показателей ФР по Т.Р. Fenton выявлено отсутствие статистической значимости влияния фактора (в нашем исследовании дефицита МТ по отношению к длине при рождении) на частоту развития постнатальной БЭН, т.е. дети без дефицита МТ так же часто реализуют постнатальную БЭН, как и дети, имеющие дефицит МТ при рождении (табл. 1).

Структура заболеваемости недоношенных детей с ОНМТ при рождении представлена в табл. 2. Частота развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), ранней анемии недоношенных (РА), в т.ч. анемии I и III степени, РН, в т.ч. РН, потребовавшей лазеркоагуляции, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), желтухи, бронхолегочной дисплазии (БЛД), ОАП без нарушений гемодинамики, гемангиом и грыж не отличалась между группами ($p > 0,05$). Было показано увеличение частоты развития средней тяжелой анемии (13% против 3%, $p < 0,05$), метаболической болезни костной ткани (60% против 31%, $p < 0,01$) в группе недоношенных детей с дисгармоничным ФР при рождении, РН, регрессировавшая самостоятельно (31% против 11%, $p < 0,01$), а также транзиторная гипофункция щитовидной железы (25% против 9%, $p < 0,01$)

чаще регистрировались у недоношенных детей 1-й группы (табл. 2).

На втором этапе работы были проанализированы лабораторные показатели в зависимости от характера нутритивного статуса при рождении, в т.ч. маркеры белкового метаболизма (преальбумина, трансферрина, α_1 -антитрипсин), а также интегральный показатель, характеризующий темпы обмена белка – индекс белкового катаболизма (ИКБ) (табл. 3). Исследуемые маркеры являются достоверными показателями, объективно отражающими белковый дисметаболизм при постнатальной БЭН [20, 21].

Среди лабораторных показателей исследуемых групп к концу неонатального периода увеличилось содержание общего белка ($p = 0,007$), мочевины ($p = 0,008$), креатинина ($p = 0,005$) и снизилось содержание щелочной фосфатазы (ЩФ) ($p = 0,012$) среди недоношенных детей, рожденных с дефицитом МТ по отношению к длине менее 10% (табл. 3). Выявленные особенности могут быть связаны с тем, что с конца 1-й недели жизни происходит активизация синтеза инсулиноподобных факторов роста (ИФР, ИФР-1), результатом этого является усиление использования белка в пластических целях, которое у детей 1-й группы является полноценным в связи с большей зрелостью функциональных систем организма и достаточно хорошей толерантностью к питанию.

Оценка показателей белкового метаболизма (преальбумин, трансферрин, α_1 -антитрипсин, ИКБ) показала отсутствие отличий между анализируемыми группами (табл. 3) в выборке недоношенных детей.

В отношении показателей кальций-фосфорного обмена необходимо отметить, что в обеих группах детей к концу неонатального периода зарегистрировано снижение уровня фосфора ниже пороговых значений (табл. 3). Необходимо сказать, что одним из критериев развития ОП недоношенных является уровень фосфора и

Таблица 2

Характеристика состояния здоровья недоношенных детей с ОНМТ

Показатели, абс. (%)	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=45)	Уровень значимости
РДС	32 (100)	45 (100)	$p > 0,05$
РА	25 (78)	30 (67)	$p > 0,05$
Анемия I степени (Hb 110–90 г/л)	26 (81)	26 (58)	$p > 0,05$
Анемия II степени (Hb 89–70 г/л)	1 (3)	6 (13)	$p < 0,05$ (6,25)
Анемия III степени (Hb < 70 г/л)	5 (16)	13 (29)	$p > 0,05$
РН	14 (44)	13 (29)	$p > 0,05$
РН и лазеркоагуляция	4 (13)	8 (18)	$p > 0,05$
РН без лазеркоагуляции	10 (31)	5 (11)	$p < 0,01$ (9,524)
ОП	10 (31)	27 (60)	$p < 0,01$ (9,242)
ВЖК (I–III степени)	13 (41)	13 (29)	$p > 0,05$
Транзиторный гипотиреоз	8 (25)	4 (9)	$p < 0,01$ (7,529)
Желтуха недоношенного	9 (28)	14 (31)	$p > 0,05$
БЛД	1 (3)	4 (9)	$p > 0,05$
ОАП гемодинамически незначимый	2 (6)	4 (9)	$p > 0,05$
Гемангиомы	6 (19)	9 (20)	$p > 0,05$
Пахово-мошоночные грыжи	4 (13)	5 (11)	$p > 0,05$

Характеристика лабораторных маркеров метаболизма недоношенных детей с ОНМТ, Ме (Q1–Q3)

Показатели, абс. (%)	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=45)	Уровень значимости
5-е сутки жизни			
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (3,5–6,7)	4,9 (3,5–5,9)	p=0,607
Общий белок, г/л	38,0 (34,2–43,6)	39,3 (35,1–44,2)	p=0,915
Альбумин, г/л	28,6 (22,8–31,25)	29,55 (25,6–32,1)	p=0,44
Мочевина, ммоль/л	5,20 (3,6–8,76)	5,3 (4,3–8,22)	p=0,659
Креатинин, мкмоль/л	57 (50–69)	57,5 (50–74)	p=0,562
СРБ, г/л	0,5 (0,2–1,02)	0,48 (0,30–1,31)	p=0,94
Преальбумин, г/л (норма 0,2–0,4 г/л)	0,08 (0,07–0,09)	0,08 (0,06–0,11)	p>0,05
Трансферрин, г/л (норма 2–3,6 г/л)	1,64 (1,49–1,87)	1,84 (1,52–2,03)	p>0,05
α_1 -антитрипсин, г/л (норма 0,9–2 г/л)	1,3 (0,62–1,81)	1,39 (1,24–1,78)	p>0,05
ИКБ	0,93 (0,41–1,05)	0,9 (0,61–0,99)	p>0,05
28-е сутки жизни			
Глюкоза, ммоль/л	4,41 (3,66–4,85)	4,14 (3,79–4,95)	p=0,607
Общий белок, г/л	46,85 (43,8–49,6)	42,8 (40,3–48,2)	p=0,007
Альбумин, г/л	34,65 (30,9–36,4)	32,4 (30,6–35,4)	p=0,148
Мочевина, ммоль/л	8,1 (5,4–10,05)	5,6 (4,1–6,7)	p=0,008
Креатинин, мкмоль/л	58 (45,5–67)	47 (34–54)	p=0,005
Кальций, ммоль/л	2,63 (2,45–2,88)	2,78 (2,48–2,85)	p=0,079
Фосфор, ммоль/л	1,58 (1,02–1,98)	1,6 (1,01–1,96)	p=0,275
ЩФ, ед/л	379 (316,0–562)	391 (291,0–472)	p=0,012
СРБ, г/л	0,28 (0,21–0,45)	0,23 (0,17–0,45)	p=0,052
Преальбумин, г/л (норма 0,2–0,4 г/л)	0,08 (0,06–0,09)	0,08 (0,07–0,09)	p>0,05
Трансферрин, г/л (норма 2–3,6 г/л)	1,7 (1,5–1,97)	1,76 (1,59–1,85)	p>0,05
α_1 -антитрипсин, г/л (норма 0,9–2 г/л)	1,24 (0,89–1,48)	1,2 (1,01–1,37)	p>0,05
ИКБ	0,7 (0,57–0,88)	0,71 (0,6–0,83)	p>0,05

ЩФ в сыворотке крови, так ряд исследователей рекомендует интерпретировать уровень фосфора менее 2 ммоль/л в качестве предиктора ОП, а значения менее 1,8 ммоль/л и 1,6 ммоль/л – как ее проявление, повышение уровня ЩФ более 500 Ед/л свидетельствует о риске ОП [22–24]. В нашем исследовании изолированное снижение фосфора сыворотки крови менее 1,7 ммоль/л в 1-й группе возникло у 11 детей (34%), а во 2-й группе регистрировалось в 2 раза чаще (27 пациентов – 60%), что является статистически значимым (p<0,05).

Таким образом, у недоношенных детей с ОНМТ при рождении, имеющих дефицит МТ по отношению к длине, достоверно чаще реализуются такие заболевания, как среднетяжелые формы анемии недоношенных, ОП недоношенных, пороговая стадия РН, в то же время показатели, отражающие характер белкового метаболизма (преальбумин, трансферрин, α_1 -антитрипсин) оказались неинформативными, возможно, это связано с низкой интенсивностью белкосинтетических процессов в данном ПКВ (31–36 нед).

Учитывая развитие БЭН к концу 1-го месяца постнатальной жизни у детей обеих групп, но при этом отсутствие лабораторных сдвигов, подтверждающих наличие БЭН, можно сделать вывод не о нарушении экзогенной дотации белка, а о разной способности пациентов к усвоению белка. С целью определения направленности белкового метаболизма и оценки дальнейшей потребности организма в белке мы провели

расчет отношения трансферрина – показателя, отражающего белкосинтетические процессы, и α_1 -антитрипсина – белка протеолиза с целью интерпретации значений интегрального показателя белкового метаболизма – индекса катаболизма белка (ИКБ) [20].

На третьем этапе исследования был проведен ROC-анализ, оценивающий расчетный показатель ИКБ. При смещении одного из показателей возможно определение направленности белкового метаболизма. Средние значения ИКБ составили 0,67 (0,57–0,79). Выявлено, что при значении ИКБ 0,645 чувствительность составляла 75%, специфичность – 70%. Площадь под диагональной кривой составила 0,72. Таким образом, при значении ИКБ<0,645 можно прогнозировать развитие процессов катаболической направленности белкового обмена, а при значениях ИКБ>0,645 можно прогнозировать снижение процессов синтеза белка в организме. В данном исследовании для оптимальной интерпретации полученных результатов мы обозначили значения ИКБ<0,645 как «благоприятный профиль ИКБ», а значения ИКБ>0,645 – как «неблагоприятный профиль ИКБ».

Более половины (60%) детей в раннем неонатальном периоде имели высокий ИКБ и его катаболическая направленность сохранялась к концу неонатального периода у 63% детей (табл. 4). При анализе характера питания детей с ОНМТ обращает на себя внимание уменьшение количества детей с нормальным ИКБ, находящихся на вскармливании фортифицированным грудным

Анализ взаимосвязи ИКБ и других показателей перинатального периода детей с ОНМТ, Ме (Q1–Q3)

Показатели	ИКБ 5-е сутки жизни			ИКБ 28-е сутки жизни			OR (95% CI), P
	менее 0,645	более 0,645	общая группа	менее 0,645	более 0,645	общая группа	
Номер группы	1	2	3	4	5	6	
Всего, n-абс., (%, %*)	n=6 (40/100*), 0,42 (0,26–0,61)	n=9 (60/100*), 0,92 (0,67–1,18)	n=15 (100/100*), 0,79 (0,26–1,18)	n=18 (37/100*), 0,51 (0,14–0,63)	n=31 (63/100*), 0,79 (0,64–1,08)	n=49 (100/100*), 0,69 (0,14–1,08)	0,871 (0,266– 2,849), p=0,605
ОГМ (группа А)	n=4 (57/67*), 0,34 (0,26–0,41) p _{1–4} <0,01 (7,022) p* _{A–B} <0,001 (11,56)	n=3 (43/33*), 0,96 (0,93–1,01) p _{2–5} <0,05 (5,631)	n=7 (100/50*), 0,68 (0,26–1,01)	n=7 (32/39*), 0,48 (0,23–0,63)	n=15 (68/48*), 0,83 (0,72–1,08) p* _{A–B} <0,01 (9,657)	n=22 (100/45*), 0,72 (0,59–0,96)	0,35 (0,061– 2,005), p=0,89
ГМ и СМ (группа В)	n=2 (40/33*), 0,5 (0,40–0,61) p _{1–4} <0,05 (4,000)	n=3 (60/33*), 0,94 (0,83–0,96)	n=5 (100/33*), 0,79 (0,4–1,06)	n=8 (60/44*), 0,51 (0,14–0,64) p* _{B–C} <0,001 (11,951)	n=7 (40/22*), 0,74 (0,65–0,87)	n=15 (100/31*), 0,62 (0,14–0,87)	1,714 (0,219– 13,407), p=1,049
СМ (группа С)	0	n=4 (100/44*), 0,96 (0,67–1,18)	n=4 (100/27*), 0,97 (0,67–1,18)	n=3 (23/17*), 0,59 (0,58–0,61) p* _{A–C} <0,01 (8,643)	n=9 (77/30*), 0,77 (0,65–0,93) p* _{A–C} <0,05 (4,154)	n=12 (100/24*), 0,73 (0,23–1,07)	–

В скобках указано значение критерия χ^2 Мак-Немара для приведенного уровня значимости p; p_{1–4}, p_{2–5} – уровень значимости при сравнении показателей между группами в зависимости от значений ИКБ и ПКВ, p*_{A–B}, p*_{B–C}, p*_{A–C} – уровень значимости при сравнении показателей внутри групп по уровню ИКБ и виду энтерального субстрата.

молоком, к концу неонатального периода (57% против 32%, p<0,01) и нарастание активности катаболических процессов со снижением активности белкового синтеза на естественном вскармливании (43% против 68%, p<0,05) (табл. 4). На смешанном вскармливании, напротив, количество детей, имеющих снижение белкового синтеза, уменьшалось к концу неонатального периода (40% против 60%, p<0,05) (табл. 4). Анализируя характер энтерального субстрата внутри групп в зависимости от уровня ИКБ было показано, что на 5-е сутки жизни высокий уровень ИКБ не зависел от вида нутритивной поддержки, а низкий, т.е. принимаемый нами за благоприятный, в основном имели дети, получающие ОГМ (67% против 33%, p<0,001), на 28-е сутки благоприятный профиль ИКБ чаще имели дети на смешанном вскармливании (44% против 17%, p<0,001) по сравнению с пациентами, получающими смесь (табл. 4). Неблагоприятный профиль ИКБ реже имели дети на смешанном (22%, p<0,01) и искусственном вскармливании (30%, p<0,05) по сравнению с пациентами на ОГМ (48%) соответственно (табл. 4). Клиническим выражением этих процессов являются сохранение и прогрессирование анемии у детей после выписки, несмотря на ферротерапию и раннее ее назначение, прогрессирование клинических признаков рахита, а метаболическим – остеопении недоношенных, и, конечно, низкими темпами прибавки МТ и роста, с которыми сталкиваются участковые педиатры.

Таким образом, дети, находящиеся на естественном вскармливании с добавлением фортификатора, сразу после рождения демонстрируют оптимальный характер белкового метаболизма, а к концу 1-го месяца жизни имеют наиболее «уязвимые» темпы белкового синтеза, по сравнению с другими видами энтеральной поддержки. Один из метаанализов, опубликованных в 2016 г., проанализировавший результаты 16 исследований и сведения о 1251 пациенте, представляет данные о том, что основные метаболические параметры, темпы прибавки МТ, сопутствующие заболевания не менялись при назначении классической специализированной смеси после выписки (70–74 ккал/100 мл), т.н. «postdischarge formula», а вот специализированная смесь для недоношенных «preterm formula», используемая на этапе стационара (80 ккал/100 мл) при ее пролонгированном использовании в течение 18 мес после выписки, отражается на темпах ФР [25].

Среди факторов, отягощающих течение беременности и внутриутробное развитие плода с неблагоприятным профилем ИКБ в раннем неонатальном периоде, были связаны плацентарные и гемодинамические нарушения (83% против 17%, p<0,001), задержка развития плода (75% против 25%, p<0,001), к концу неонатального периода профиль ИКБ не отличался в зависимости от приведенных факторов осложненного течения беременности (табл. 4). Использование препаратов сурфактанта, ИВЛ в раннем (83% против 17%, p<0,001) и позднем (63% против

38%, $p < 0,05$) неонатальном периоде было значимо чаще при неблагоприятном профиле ИКБ. Для раннего неонатального периода показано более частое использование ИВЛ (80% против 20%, $p < 0,001$) у детей с неблагоприятным профилем ИКБ (табл. 4). В позднем неонатальном периоде неблагоприятный профиль ИКБ был ассоциирован с самой меньшей продолжительностью трофического питания (1,83 против 2,66 сут, $p < 0,05$). Большая калорийность питания на 7-е ($p < 0,05$) и 21-е ($p < 0,05$) сутки жизни и большая прибавка МТ на 21-е ($p < 0,05$) и 28-е ($p < 0,01$) сутки были ассоциированы с благоприятным профилем ИКБ к концу неонатального периода. ВЖК чаще регистрировались среди детей с неблагоприятным на 28-е сутки профилем ИКБ (74% против 26%, $p < 0,001$) (табл. 4). Формирование РН, транзиторного гипотиреоза на протяжении всего неонатального периода (в раннем – 80% против 20%, в позднем – 83% против 17% и 73% против 23% соответственно) чаще наблюдалось при снижении скорости белкового синтеза ($p < 0,001$) (табл. 4). Транзиторное повышение трансаминаз чаще (60% против 40%, $p < 0,05$) наблюдалось среди пациентов, имевших неблагоприятный профиль ИКБ к концу неонатального периода (табл. 4). Снижение уровня фосфора в первые сутки жизни (в раннем – 70% против 30%, $p < 0,001$; в позднем – 65% против 35%, $p < 0,01$ соответственно), 5-е сутки жизни (в раннем – 71% против 29%, $p < 0,001$; в позднем – 62% против 38%, $p < 0,05$ соответственно) чаще выявлялось при неблагоприятном профиле ИКБ на протяжении всего неонатального периода (табл. 4). Повышение уровня ЩФ, выявленное на 1-е и 5-е сутки жизни, чаще наблюдается при неблагоприятном профиле ИКБ ($p < 0,05–0,001$) (табл. 4).

ИКБ в нашем исследовании продемонстрировал взаимосвязь с большим количеством экзогенных и эндогенных метаболических факторов. Мы считаем, что определение ИКБ для коррекции нутритивной поддержки является целесообразным.

В целом, выводы, которые напрашиваются по итогам нашего исследования, цитируемых метаанализов и других работ, а также реальная клиническая практика таковы, что несмотря на внедрение протоколов выхаживания недоношенных новорожденных, в т.ч. по энтеральному питанию, проблемы формирования нормального нутритивного статуса сохраняются, как на этапе стационаров перинатальных центров и отделений выхаживания недоношенных новорожденных, так и на амбулаторном этапе после выписки ребенка под наблюдение участкового педиатра, что диктует необходимость индивидуализации выбора энтерального субстрата, рас-

чета количества нутриентов по белку, в т.ч. дозы фортификатора в течение длительного времени (до 12–18 мес), использования в качестве докорма или изолированного субстрата максимально энергоплотных смесей (80–82 ккал против 70–74 ккал на 100 мл) при формировании БЭН [25, 26]. Данные рекомендации должны быть подкреплены и обоснованы результатами дальнейших клинических исследований.

Выводы

1. В возрасте 1 месяц дефицит МТ менее 10% в 2 раза чаще наблюдался среди пациентов 1-й группы, дефицит МТ более 20%, соответствующий постнатальной БЭН II степени, чаще реализовали дети 2-й группы с дисгармоничным ФР на момент рождения.

2. Среди недоношенных детей с ОНМТ при рождении, имеющих дефицит МТ по отношению к длине, достоверно чаще реализуются такие заболевания, как среднетяжелые формы анемии недоношенных, остеопения недоношенных, пороговая стадия ретинопатии.

3. В проведенном исследовании показатели, отражающие характер белкового метаболизма (преальбумин, трансферрин, α_1 -антитрипсин), оказались неинформативными.

4. Более половины (60%) детей в раннем неонатальном периоде имели высокий ИКБ, и его катаболическая направленность сохранялась к концу неонатального периода у 63% детей. Неблагоприятный профиль ИКБ реже имели дети на смешанном (22%, $p < 0,01$) и искусственном (30%, $p < 0,05$) вскармливании по сравнению с пациентами, получающими обогащенное грудное молоко (48%).

5. С неблагоприятным профилем ИКБ в неонатальном периоде связаны плацентарные и гемодинамические нарушения ($p < 0,001$), задержка развития плода ($p < 0,001$), использование препаратов сурфактанта и ИВЛ ($p < 0,001$), меньшая продолжительность трофического питания ($p < 0,05$), развитие ВЖК ($p < 0,001$), формирование ретинопатии ($p < 0,001$), гипотиреоза ($p < 0,001$), транзиторное повышение трансаминаз ($p < 0,05$) снижение уровня фосфора в 1-е и 5-е сутки жизни ($p < 0,001–p < 0,05$), а также повышение уровня щелочной фосфатазы на 1-е и 5-е сутки жизни ($p < 0,05–0,001$).

6. С благоприятным профилем ИКБ в неонатальном периоде были ассоциированы большая калорийность питания на 7-е ($p < 0,05$) и 21-е ($p < 0,05$) сутки и большая прибавка массы на 21-е ($p < 0,05$) и 28-е ($p < 0,01$) сутки жизни.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 921н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатоло-

гия». Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 декабря 2012 г. Регистрационный N 26377. http://neonatal22.ru/Prikazi/prikaz_ministerstva_zdravookhraneniya_rf_ot_15_noj.pdf

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Зарегистрировано в Минюсте РФ 17 мая 2017 г. Регистрационный N46740. http://neonatal22.ru/Prikazi/203n_kriterii_ocenki_kachestva_mp.pdf

3. Методические рекомендации: «Система профилактики и контроля госпитальной инфекции в отделениях (палатах) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных в акушерских стационарах и детских больницах». М., 2017: 54 с. http://neonatal22.ru/Protocol/metodicheskie_rekomendacii_po_gospitalnoi_infekcii.pdf

4. *Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379: 2162–2172.

5. *Harding JE, Wilson J, Brown J.* Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2: CD003310. Epub 2017 Feb 26.

6. *Mazouri A, Khosravi N, Bordbar A, Khalesi N, Saboute M, Taherifard P, Mirzababae M, Ebrahimi M.* Does Adding Intravenous Phosphorus to Parenteral Nutrition Has Any Effects on Calcium and Phosphorus Metabolism and Bone Mineral Content in Preterm Neonates? *Acta Med. Iran.* 2017; 55 (6): 395–398.

7. *Дмитриева А.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В., Терентьева А.А., Горев В.В.* Опыт коррекции нутритивного статуса у недоношенных детей с очень низкой массой тела. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (5): 13–17.

8. *Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, Groh-Wargo S, Carlson SJ, Senterre T, Anderson D, Ehrenkranz RA.* Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017; 139 (3): pii: e20162045. doi: 10.1542/peds.2016–2045. Review.

9. Энтэральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации. М., 2015: 28 с. http://neonatal22.ru/Protocol/klinrec_enteral_preterm_2015.pdf

10. *Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Дегтярева А.В.* Энтэральное вскармливание недоношенных детей. Неонатология. 2013; 2: 108–121.

11. Протокол энтэрального питания новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой телой при рождении. Санкт-Петербург, 2013.

12. *Figueras-Aloy J, Alvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Sunol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F.* Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J. Pediatr.* 2014; 164: 499–504.

13. *Owen LA, Morrison MA, Hoffman RO, Yoder BA, DeAngelis MM.* Retinopathy of prematurity: A comprehensive risk analysis for prevention and prediction of disease. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171467. doi: 10.1371/journal.pone.0171467. eCollection 2017.

14. *Binenbaum G, Ying GS, Tomlinson LA.* Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Retinopathy of Prematurity (CHOP ROP) Model. Postnatal Growth and Retinopathy of Prematurity (G-ROP) Study Group. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135 (8): 871–877.

15. *Verma RP, Shibli S, Komaroff E.* Postnatal Transitional Weight Loss and Adverse Outcomes in Extremely Premature Neonates. *Pediatr. Rep.* 2017 Mar 23; 9 (1): 6962. doi: 10.4081/pr.2017.6962. eCollection 2017 Mar 22.

16. *Рафикова Ю.С., Лошкова Е.В., Саприна Т.В., Михалев Е.В.* Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков. Педиатрия. 2015; 94 (5): 132–140.

17. *Подпорина М.А., Рафикова Ю.С., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В.* Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему. Педиатрия. 2017; 96 (1): 102–110.

18. *Дементьева Г.М.* Клинико-патогенетическая характеристика и критерии задержки роста и развития у новорожденных: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1984: 43.

19. *Fenton TR, Kim JH.* A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013; 13: 59. doi:10.1186/1471-2431-13-59.

20. *Печкуров Д.В., Гильмиярова Ф.Н., Захарова Л.И., Липатова Е.С.* Клинические аспекты метаболических нарушений у детей с гипотрофией. Практическая медицина. 2009; 7 (39): 105–108.

21. *Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С.* Содержание α_1 -антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией. Педиатрия. 2011; 90 (1): 43–47.

22. *Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, Groh-Wargo S, Kumar D.* Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2014; 38: 982–990.

23. *Сафина А.И.* Остеопения недоношенных. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6 (6): 114–119.

24. *Hitrova S, Slancheva B, Popivanova A, Vakrilova L, Pramatarova T, Emilova Z, Yarakova N.* Osteopenia of prematurity – prophylaxis, diagnostics and treatment. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2012; 51 (7): 24–30.

25. *Young L, Embleton ND, McGuire W.* Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Dec 13; 12: CD004696. doi: 10.1002/14651858.CD004696.pub5. Review.

26. *Lok KYW, Chau PH, Fan HSL, Chan KM, Chan BH, Fung GPC, Tarrant M.* Increase in Weight in Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants Fed Fortified Breast Milk versus Formula Milk: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients.* 2017 May 20; 9 (5): pii E520. Epub 2017 May 20.